

Risk assessment after acute myocardial infarction

Citation for published version (APA):

Schellings, D. A. A. M. (2017). *Risk assessment after acute myocardial infarction: Role of novel biomarkers and implications for early discharge*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20170412ds>

Document status and date:

Published: 01/01/2017

DOI:

[10.26481/dis.20170412ds](https://doi.org/10.26481/dis.20170412ds)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Samenvatting

De algemene achtergrond en doelstellingen van de studies in dit proefschrift zijn uiteengezet in HOOFDSTUK 1. Om patiënten met een acuut myocardinfarct effectief en veilig te kunnen behandelen is het van groot belang een goed onderscheid te maken tussen laag en hoger risico patiënten. Hier is de afgelopen jaren uitgebreid onderzoek naar gedaan, hetgeen geleid heeft tot de ontwikkeling van diverse modellen waarmee het sterfte risico van patiënten met een acuut myocard infarct kan worden ingeschat.

Belangrijke variabelen in de modellen ontwikkeld voor patiënten met ST-elevatie myocard infarct (STEMI) zijn infarctgrootte en het resultaat van de primaire percutane coronaire interventie (PPCI). Recente studies hebben echter aangetoond dat (nieuwe) biomarkers zoals NT-proBNP ook een sterk voorspellende waarde hebben binnen deze patiënten categorie.

De kennis omtrent de meerwaarde van deze biomarkers naast bestaande risicomodellen is echter nog beperkt.

Een goede risicoinschatting is ook van belang als het gaat om opnameduur en ontslagbeleid. Dit thema werd nader belicht bij de ontwikkeling van de Zwolle Risico Score (ZRS), waarbij peri-procedurele variabelen ook een belangrijke plaats innemen. Laag risico STEMI patiënten die werden behandeld met PPCI zouden na 72 uur veilig uit het ziekenhuis kunnen worden ontslagen. Heden ten dage kunnen deze patiënten waarschijnlijk wel veel eerder het ziekenhuis verlaten, maar het aantal studies naar zeer vroeg ontslag (24–36 uur na PPCI) is echter nog zeer beperkt, waarbij de meerwaarde van NT-proBNP bepalingen nog onbekend is. Tot slot wordt in HOOFDSTUK 1 benadrukt dat het ontwikkelen van nieuw atrium fibrilleren (AF de novo) een belangrijke (prognostische) impact heeft op PPCI patiënten. Ook hier is onbekend in hoeverre biomarkers een bijdrage kunnen leveren aan een tijdige risico inschatting. Op grond van deze constatering stelt het onderzoek, gepresenteerd in dit proefschrift, zich ten doel de risico inschatting van patiënten met een acuut myocard infarct te verbeteren en daarmee het ontslagbeleid te optimaliseren in het huidige tijdperk waarin biomarkers een steeds belangrijkere plaats verwerven binnen de diagnostiek en behandeling van patiënten met een acuut myocardinfarct.

In HOOFDSTUK 2 wordt eerst een inventarisatie gemaakt van de voorspellers van (verlengde) opname duur na PPCI en de prognostische betekenis hiervan. In deze studie wordt aangetoond dat patiënten die langer opgenomen zijn, grotere infarcten doormaken, een lagere ejectie fractie hebben en dientengevolge vaker hartfalen hebben. Hoewel een lagere ejectiefractie sterk geassocieerd is met een langere opnameduur, is

de 1 jaars-sterfte voor patiënten met een langere of kortere opnameduur in het onderzochte cohort gelijk.

In HOOFDSTUK 3 wordt een “short-stay” protocol prospectief geëvalueerd. Deze studie laat zien dat laag risico PPCI patiënten (o.b.v. de ZRS) binnen 24 tot 36 uur na opname veilig naar huis kunnen worden ontslagen. Het aantal “major adverse cardiac events” (MACE’s) dat hierbij optreedt is zeer laag en verschilt niet met een referentie cohort van vergelijkbare patiënten. Bovendien is de 1 jaars overleving 100%. De studie populatie is echter relatief klein en zeer selectief. De vraag is dan ook hoeveel PPCI patiënten heden ten dage werkelijk een laag sterfte risico hebben en vroeg met ontslag kunnen en in hoeverre NT-proBNP bepalingen hierbij een aanvullende waarde kunnen hebben. Om deze vragen te beantwoorden wordt in HOOFDSTUK 4 een sub-analyse gepresenteerd van de On-TIME 2 studie. Bij 845 PPCI patiënten wordt bij opname een NT-proBNP bepaling verricht en de ZRS (post PPCI) berekend. Beide hebben een sterk voorspellende en vergelijkbare waarde voor 30-dagen sterfte, waarbij de voorspellende waarde van NT-proBNP zelfs nog iets beter lijkt te zijn (statistisch niet significant). De lineaire combinatie van beide voorspellers toont echter het beste resultaat [AUC 0,94, CI 0,90–0,99]. Op basis van afkapwaarden, gebaseerd op patiënten met 30-dagen overleving (sensitiviteit 100% ofwel 0% mortaliteit), kan 68% van de studiepopulatie als zeer laag risico patiënt worden geïdentificeerd uitgaande van een ZRS <2 of NT-proBNP <200 pg/ml. Wanneer deze “beslisregel” zou worden toegepast om een vroeg ontslag – na 48 uur – in gang te zetten, dan zou 64% van de studiepopulatie hiervoor in aanmerking zijn gekomen, met slechts een heel laag percentage MACE’s en majeure bloedingen tot 10 dagen na ontslag (resp. 1,3% en 0,6%). Natuurlijk behoeven deze bevindingen een prospectieve evaluatie, maar de studie toont de meerwaarde aan van NT-proBNP naast klassieke risico variabelen, niet alleen bij inschatting van het sterfte risico, maar ook bij het in gang zetten van een veilig en effectief (vroeg-)ontslag beleid. De vraag is echter of het optimale tijdstip van NT-proBNP afname bij opname is of juist op een later tijdstip. Deze vraag wordt beantwoord in HOOFDSTUK 5; een aanvulling op HOOFDSTUK 4, waarin naast de ZRS, NT-proBNP wordt bepaald op drie tijdstippen: bij opname, 18–24 uur en 72–96 uur na opname en waarbij ook het verschil tussen NT-proBNP bij opname en na 18–24 uur (delta NT-proBNP) wordt gemeten in 845 PPCI patiënten uit de On-TIME 2 studie. Vergeleken met de ZRS, toont NT-proBNP bepaald op 18–24 uur en 72–96 uur (maar niet delta NT-proBNP) een betere voorspellende waarde, met een optimaal voorspellende waarde na 18–24 uur [AUC 0,94]. Hoewel de combinatie van ZRS en NT-proBNP 18–24 uur op basis van de AUC geen verbetering toont, wordt middels aanvullende reclassificatie berekeningen wel degelijk aangetoond dat een combinatie

van beide variabelen (ZRS en NT-proBNP 18–24 uur) de best voorspellende waarde voor 30-dagen sterfte laat zien.

Wanneer een nieuwe beslisregel wordt opgesteld, gebaseerd op afkapwaardes, wederom uitgaande van 0% sterfte (sensitiviteit van 100%), dan blijkt dat op basis van een ZRS <2 of een NT-proBNP waarde bepaald tussen 18–24 uur na opname <2500 pg/ml, 75% van de studiepogulatie als laag risico kan worden geïdentificeerd. Deze patiëntengroep zou na 48 uur veilig naar huis kunnen worden ontslagen, met een verwacht heropname percentage van slechts 1,2% tussen het tijdstip van ontslag en 10 dagen, gebaseerd op MACE's of bloedingen.

Hoewel dus blijkt dat een laag sterfte risico, gebaseerd op bovenstaande risico-stratificatie, gepaard gaat met een eveneens laag risico op (niet fatale) ongewenste uitkomsten, blijft het onduidelijk of NT-proBNP ook daadwerkelijk niet-fatale doch ongewenste uitkomsten (non-fatal adverse events) kan voorspellen. Dit wordt nader bestudeerd in HOOFDSTUK 6. Een sub-analyse van de On-TIME 2 studie. Hoewel ZRS en NT-proBNP bepaald tussen 18–24 uur en 72–96 uur na PPCI voorspellend blijken te zijn voor het samengesteld eindpunt van re-infarct, spoed re-vascularisatie, majeure bloedingen of ventriculaire ritmestoornissen na 30 dagen. [Odds ratio's 1,10–1,14], vallen de AUC's voor de bepalingen afzonderlijk tegen [alle $<0,70$]. De combinatie van ZRS en NT-proBNP bepaald op 18–24 uur na opname laat echter een bescheiden verbetering zien [AUC 0,73, 95%BI 0,62–0,78].

Een belangrijk deel van de infarct patiënten presenteert zich met een NSTEMI of NSTEMI- acuut coronairsyndroom (NSTEMI-ACS). Hoewel deze heterogene patiëntengroep meestal gebaat is bij een hartcatheterisatie (CAG), gevolgd door een revascularisatie, is een spoed interventie eigenlijk alleen geïndiceerd bij zeer hoog risico patiënten en dienen hoog risico patiënten binnen 24 uur na opname een CAG te ondergaan. Voor NSTEMI-ACS patiënten zijn diverse risicomodellen ontwikkeld waarvan the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) risico score het meest gebruikt wordt. Daarnaast is er de Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) risk score voor NSTEMI/ instabiele angina pectoris. In Hoeveer NT-proBNP echter deze risico modellen zou kunnen verbeteren is nog enigszins onduidelijk. Dit wordt nader belicht in HOOFDSTUK 7. Hierin wordt de voorspellende waarde van NT-proBNP gemeten bij opname, vergeleken met die van de GRACE en TIMI risico scores in 1324 patiënten met NSTEMI-ACS. Zowel NT-proBNP als de GRACE score (maar niet de TIMI risico score) zij beide onafhankelijke voorspellers voor 30 dagen sterfte met een vergelijkbare voorspellende waarde (AUC respectievelijk 0,85 en 0,87, $P=0,67$). De GRACE score kan echter niet worden verbeterd met toevoeging van NT-proBNP, terwijl de voorspellende waarde van NT-proBNP wel licht toeneemt na toevoeging van de

GRACE score. Resumerend is NT-proBNP dus ook bij NSTEMI patiënten een krachtige voorspeller voor 30-dagen sterfte (en veel beter dan de TIMI risico score), maar een echte meerwaarde t.o.v. de GRACE score lijkt er niet te zijn.

In HOOFDSTUK 8 wordt de voorspellende waarde van NT-proBNP voor het ontwikkelen van atrium fibrilleren (AF) de novo bij PPCI patiënten bepaald. Hoewel van NT-proBNP wel is aangetoond dat het geassocieerd is met AF de novo binnen deze patiëntencategorie, is het onduidelijk of NT-proBNP ook daadwerkelijk kan bijdragen aan een verbetering van risicoinschatting. Verder is onbekend op welk tijdstip na opname, NT-proBNP het best voorspellend is. In een sub-analyse van de On-TIME 2 studie wordt bij 830 PPCI patiënten NT-proBNP bepaald bij opname, na 24–72 uur en na 72 uur. Bij 73 patiënten onstaat na 30 dagen AF (bij 41 patiënten binnen 24 uur, bij 14 patiënten na 24–72 uur en bij 18 patiënten na 72 uur).

Hoewel leeftijd en Killip Klasse bij multivariate analyse krachtige voorspellers zijn voor AF de novo, blijkt opname NT-proBNP geen voorspeller te zijn van AF de novo in de eerste 24 uur na STEMI (AUC 0,59). Ondanks dat opname NT-proBNP wel weer voorspellend is voor AF de novo op een later tijdstip (op 24–72 uur en na 72 uur), zijn NT-proBNP bepalingen na 24 uur en na 72 uur het sterkst geassocieerd met AF de novo na 72 uur tot 30 dagen post infarct (OR resp. 1,22, $P<0,001$ en 1,29, $P<0,002$). Ook uit deze studie blijkt dus dat de prognose van PPCI patiënten niet alleen betreffende sterfte maar ook betreffende het optreden van AF de novo, beter in kaart kan worden gebracht met NT-proBNP gemeten na 24 uur en niet met een opname bepaling. In navolging van NT-proBNP zou ook de biomarker high-sensitivity troponin T (HsTnT) voorspellend kunnen zijn voor het ontwikkelen van AF de novo in de setting van een STEMI en PPCI. Eerdere studies hebben dit vooralsnog *niet* laten zien. Echter, de waarde van seriële (op verschillende tijdstippen) HsTnT metingen, bij het voorspellen van post infarct AF is in deze setting niet eerder bestudeerd.

In HOOFDSTUK 9, wordt bij 830 patiënten in de On-TIME 2 studie HsTnT gemeten bij opname, na 24 uur en na 72 uur na opname. Het tijdstip waarop AF optreedt wordt hierbij verdeeld in drie groepen: binnen 24 uur, tussen 24 en 72 uur na opname en na 72 uur – 30 dagen na opname. Op deze tijdstippen ontwikkelen resp. 41, 14 en 18 patiënten AF de novo. Hoewel opname HsTnT enigszins voorspellend is voor AF de novo op latere tijdstippen (AUC 0,60, $P=0,008$), is de voorspellende waarde voor AF dat de eerste 24 uur optreedt, slecht (AUC 0,54, $P=0,41$). Dit in tegenstelling tot HsTnT bepaald na 24 uur (AUC 0,79, $P=0,001$) of na 72 uur (AUC 0,88, $P<0,001$), dat voorspellend blijkt te zijn voor zowel AF dat optreedt tussen 24–72 uur als AF dat optreedt na 72 uur. Bij multivariate regressie analyse komt dan ook naar voren dat HsTnT bepaald na 24 uur (OR 1,012, $P=0,017$) en na 72 uur (OR 1,035, $P<0,001$) het

meest geassocieerd is met het optreden van post infarct AF in PPCI patiënten. De studie toont dus aan dat HsTnT wel degelijk een voorspeller van post infarct AF is, waarbij een bepaling na 24 uur of na 72 uur beter is dan een opname bepaling.

Tot slot wordt in HOOFDSTUK 10 aangetoond dat een verhoogd opname NT-proBNP bij STEMI patiënten behandeld met PPCI ook een onafhankelijke voorspeller blijkt te zijn van lange termijns (5-jaars) sterfte (OR 2,75; 95%BI 1,41–5,73, $P=0,003$). Verder lijkt NT-proBNP ook te kunnen worden ingezet als biomarker om een behandelstrategie te optimaliseren: Bij PPCI patiënten met een verhoogd opname NT-proBNP, die worden behandeld met tirofiban in een vroeg stadium (al voor opname, in de ambulance) is de 30-dagen en 1 jaarssterfte significant lager, vergeleken met de placebo groep (resp. 2,7% vs 7,5%, $P=0,021$ en 4.5% vs 9,4%, $P=0,043$)